

Butylchloral- und Chloral-hydrat

als Antidote gegen Strychnin und Pikrotoxin.

INAUGURAL-DISSERTATION,
WELCHE
ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
IN DER
MEDICIN UND CHIRURGIE
MIT ZUSTIMMUNG
DER MEDICINISCHEN FAKULTÄT
DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN
am 22. Juli 1886
NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN
ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD
DER VERFASSER
Ernst Koch
pract. Arzt aus Cassel.

OPPONENTEN:

pract. Arzt Dd. med. Wahrendorff.
pract. Arzt Dd. med. Manzel.
Dr. med. Magnusen.

CASSEL.

Druck von Gebrüder Gotthelft.



Seiner theuern Mutter

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Während das von Liebreich 1869 als Hypnoticum entdeckte und empfohlene Chloralhydrat sehr bald eine ausserordentlich grosse Verbreitung fand und jetzt einen ganz hervorragenden Platz in unserem Arzneischatz einnimmt, ist die therapeutische Anwendung des dem Chloralhydrat nahe verwandten und von Liebreich gleichfalls empfohlenen Butylchloralhydrats (früher Crotonchloral genannt) eine sehr beschränkte geblieben.

Man fand die hohen Erwartungen, die man auch von diesem Mittel gehegt hatte, in vieler Hinsicht nicht bestätigt; man sah es besonders als Hypnoticum, als welches es empfohlen war, weniger leisten als das Chloralhydrat, dem man es übrigens in seiner qualitativen Wirkung ziemlich gleich stellte.

Die Resultate der über die Wirkungen des Butylchlorals angestellten Untersuchungen lauten jedoch keineswegs übereinstimmend.

Während Windelschmidt, der auf Veranlassung von Eulenburg Versuche anstellte, z. B. die Angabe Liebreichs, dass das Mittel zuerst Anästhesie am Kopfe, dann erst allgemeine Anästhesie und Narcose bewirke, bestätigt fand, leugnet von Mehring*) nach den von ihm angestellten Thierversuchen entschieden eine solche qualitativ vom Chloralhydrat verschiedene Wirkungsweise des Butylchloralhydrats.

Nach ihm sollen beide Mittel in gleicher Weise auf Herz und Athmungsapparat lähmend einwirken,

*) Archiv für experiment. Pathol. Bd. III, S. 185.

nur soll die Lähmung des Herzens bei Darreichung des Chloralhydrats allmählich, bei Butylchloralhydrat plötzlich eintreten.

Zur weiteren Klarstellung dieser Verhältnisse wurde ich von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Liebreich, veranlasst, eine Reihe von Versuchen über das Butylchloral und seine Beziehung zu Chloralhydrat anzustellen.

Da das Chloralhydrat bei Strychninvergiftung vielfach empfohlen und mit vorzüglichem Erfolg angewandt war, so stellte ich zunächst gleichfalls einige Versuche über die antidotische Wirkung des Butylchlorals bei Strychninvergiftung an.

Als Versuchsobjecte dienten mir Kaninchen und schlug ich bei diesen Versuchen im Allgemeinen folgendes Verfahren ein.

Das Strychnin wurde den Thieren subcutan beigebracht und zwar in wässriger Lösung in dem Verhältniss von 1:500.

Das Butylchloral erhielten die Thiere der Einfachheit halber entweder per os durch ein in den Magen eingeführtes elastisches Rohr, oder als Clyisma, was sich in Bezug auf die Wirkung völlig gleich blieb. Die Butylchlorallösung war gleichfalls eine wässrige (Verh. 1:10); zur besseren Löslichkeit wurden jedoch stets einige Tropfen Alkohol und 1—2 cbc. Glycerin zugesetzt und die Mischung erwärmt.

Um das Schlundrohr bequem einführen zu können, wurden die Thiere auf ein Kaninchenbrett aufgespannt, nach der Einverleibung der Medicamente jedoch wieder von den Fesseln befreit, um sie besser beobachten zu können.

Als minimal letale Dosis des Strychnins fand ich 0,001 gr. per Kilo Kaninchen, also etwa $1\frac{1}{2}$ mg. für ein mittelschweres Thier, in Uebereinstimmung mit den darüber bestehenden Angaben.

Es folgen nun die hierher gehörigen wichtigsten Versuche:

Versuch I.

Ein Kaninchen von 1700 gr. Gewicht erhält um 12 h. 30 m. 0,0017 gr. (0,001 gr. per Kilo) Strychnin subcutan und unmittelbar darauf 1,7 gr. (1 gr. p. Kilo) Butylchloralhydrat. Nach der Einnahme des Butylchlorals liegt das Thier auf der Seite, um 12 h. 40 m. ist die Reflexerregbarkeit im Allgemeinen sowohl, als besonders die der Cornea bedeutend gesunken. Es sind 50 Herzschläge und 12 Respirationen in der Viertelminute zu zählen. 12 h. 48 m. Die Reflexerregbarkeit beginnt sich zu heben, auch die Cornea reagirt wieder besser auf Reiz; um 12 h. 55 m. erscheinen die Reflexe wieder ziemlich normal. 1 h. Die Zahl der Respirationen beträgt 12 in der Viertelminute. In's Ohr gekniffen, erhebt das Thier den Kopf und zieht die Schenkel an den Leib. Die Cornea reagirt jetzt prompt. Nach weiteren 5 Minuten macht das Thier einen Versuch, sich aufzurichten, was ihm jedoch noch nicht völlig gelingt. 1 h. 15 m. Reflexe des Rückenmarks bedeutend gesteigert, auch ohne Reiz zuckt das Thier von Zeit zu Zeit heftig zusammen. Es erfolgen jedoch nicht die typischen Strychninkrämpfe. Um 1 h. 25 m. sitzt das Thier in normaler Stellung ruhig da, auf Reiz erfolgen jedoch noch immer heftige Zuckungen. 2 h. Das Thier ist wieder völlig munter und wird der Versuch geschlossen. Am nächsten Tage ist an dem Thiere nichts Besonderes mehr wahrzunehmen.

Versuch II.

Ein 1800 gr. schweres Kaninchen bekommt um 12 h. 25 m. 0,0036 gr. (2 mg. per Kilo) Strychnin unter die Haut gespritzt und gleich darauf 1,8 gr. Butylchloral innerlich.

12 h. 32 m. Auf den Tisch gesetzt, fällt das Thier um und bleibt auf der Seite liegen. Die Reflexe sind bedeutend herabgesetzt. Puls 50, Athmung 10—11 in $\frac{1}{4}$ Min.

12 h. 40 m. Die Reflexerregbarkeit hat noch mehr abgenommen, die Cornea reagirt nur noch ganz schwach. — Respiration bis auf 9 Züge in $\frac{1}{4}$ M. gesunken.

1 h. Die Zahl der Athemzüge ist bis auf 6—7 herabgesetzt, während der Herzschlag constant geblieben ist.

1 h. 15 m. Während der Cornealreflex nur eben noch zu bemerken ist, erscheint die Erregbarkeit des Rückenmarkes gesteigert; auf einen Kniff in die Pfote zuckt das Thier mit dem ganzen Körper. Auch einzelne spontane Zuckungen werden beobachtet, jedoch wieder kein tetanischer Anfall.

1 h. 30 m. Das Thier hat sich ziemlich erholt und richtet sich nach 10 Minuten auf, ohne dass jetzt noch etwas Abnormes an ihm zu bemerken wäre.

Wenn die beiden ersten Versuche positive Resultate ergaben und jedenfalls zu weiteren Versuchen aufforderten, so fielen nun alle folgenden mit Strychnin und Butylchloralhydrat angestellten Versuche negativ aus.

In einem dritten Versuche ging das Thier, welches 3 Mgr. p. K. Strychnin und 1 gr. p. K. Butylchloral erhalten hatte, nach 10 Minuten ohne Krämpfe an Respirationslähmung zu Grunde.

In dem folgenden IV. Versuche bekam das Thier, welches dieselben Dosen erhalten hatte, wie das vorhergehende und obwohl der Cornealreflex beinahe verschwunden und die Zahl der Athemzüge von 14 bis auf 6 in $\frac{1}{4}$ M. heruntergegangen war, 45 Minuten nach Beginn des Experiments einen tetanischen Anfall und ging während desselben ein.

Von 2 weiteren Thieren, die nur je 2 Mgr. p. K. Strychnin und 1 gr. p. K. Butylchloral erhielten, ging

wieder das eine an Krämpfen, das andere an Respirationslähmung in kurzer Zeit ein.

Da es sich bei diesen Versuchen herausstellte, dass die Wirkung des Butylchloralhydrats verhältnissmässig sehr schnell und intensiv eintrat, so theilte ich in dem folgenden Versuche das Quantum desselben.

Versuch VI.

Ich gab einem Thier zuerst 0.5 gr. p. K. Butylchloral, dann 0,003 gr. p. K. Strychnin und nach einiger Zeit erst die II. Dosis von dem Antidot. 0,5 gr. p. K. Aber auch hierdurch wurde kein positives Resultat erzielt. Bei diesem Thier war anfangs die Reflexerregbarkeit gesteigert; sowohl spontan, als besonders auf Reiz traten Zuckungen des ganzen Körpers auf. Allmählich jedoch schien das Butylchloralhydrat die Oberhand zu gewinnen, die Zahl der Athemzüge sank constant und unter immer mehr abnehmender Reflexerregbarkeit erfolgte der Tod des Thieres nach etwa $3\frac{1}{2}$ Stunde ohne Krämpfe durch Lähmung der Respiration. Das Thier war 1900 gr. schwer und hatte mithin nicht mehr als 1,9 gr. Butylchloral erhalten. Was die Herzthätigkeit in diesem Versuch anlangt, so blieb dieselbe bis kurz vor dem Exitus normal. Erst zuletzt sank die Zahl der Herzschläge bis auf 25 in der $\frac{1}{4}$ M.

Trotz des negativen Resultates dieser letzten Versuche stellte ich noch ein Experiment mit Strychnin und Butylchloral an und ergab dasselbe, wenn auch kein positives, so doch ein recht interessantes Resultat.

VII. Versuch.

Das 1700 gr. schwere Thier wurde tracheotomirt, um nöthigenfalls sofort künstliche Respiration einleiten zu können.

Um 12 h. erhielt das Thier alsdann 0,75 gr. p. K. Butylchloral (1,275 gr) und unmittelbar darauf 0,002 gr. p. K. Strychnin (0,0034 gr).

12 h. 5 m. Die Zahl der Athemzüge ist von 12 (vor dem Versuch) auf 11 gesunken. Puls regelmässig 50 in der $\frac{1}{4}$ Min. Reflexe normal.

12 h. 10 m. Cornealreflex bedeutend abgeschwächt.

12 h. 15 m. Die Reflexe treten nur noch ganz schwach auf. — Die Respirationszahl in der $\frac{1}{4}$ M. ist bis auf 9—8 gesunken.

12 h. 30 m. Puls 48, Respiration 8—7. Der Reflex der Cornea ist nur eben noch zu bemerken, während die Erregbarkeit des Rückenmarkes gesteigert erscheint.

12 h. 35 m. Spontane Zuckungen. 12 h. 40 m. Das Thier erhält $\frac{1}{2}$ gr. p. K. (0,85 gr.) Butylchloralhydrat.

12 h. 45 m. Bei 45 Pulsen und 5—6 Respirationen in der $\frac{1}{4}$ M. erscheint die Reflexerregbarkeit nicht mehr gesteigert.

12 h. 46 m. Athmung stockt — Herz schlägt weiter — Einleitung der künstlichen Respiration.

1 h. 45 m. Respiration steht — anhaltend künstliche Respiration. Cornealreflex vollkommen erloschen. Jede Erschütterung des Tisches bewirkt Zusammenzucken des Thieres.

Die künstliche Respiration wird bis um 3 Uhr fortgesetzt, ohne dass sich der Zustand in irgend welcher Weise änderte. Bis zum Schluss war gesteigerte Reflexerregbarkeit des Rückenmarkes zu beobachten — die Kraft der Herzcontractionen war schliesslich sehr vermindert, jedoch konnte der Puls immer noch gezählt werden.

Um 3 Uhr wird der Versuch geschlossen und das Thier getödtet, da eine Fortsetzung des Versuchs kein Interesse mehr zu bieten schien.

Aus allen diesen Versuchen erhellt, dass Butylchloral bei Strychninvergiftung unbrauchbar ist und dass es dabei nicht annähernd das leistet, was Chloralhydrat zu leisten vermag.

Während wir von Th. Husemann (Antagonistische und antidotarische Studien, Bd. VI des Archivs für experimentelle Pathol.) auf Grund der unter seiner Leitung angestellten Krüger'schen Versuche mitgetheilt finden, dass die Rettung von Kaninchen, die mit der 5—6-fachen minimalletalen Dosis Strychnin vergiftet wurden, unter einfacher Chloralbehandlung constant sei und Amagat (Journal de Thérap. 1875) sogar die 10-fache letale Minimaldosis zu überwinden vermochte, sehen wir in den vorstehenden Versuchen nicht einmal constant ein nur mit der 2-fachen letalen Dosis vergiftetes Thier mit dem Leben davorkommen.

Ich glaube dies nur dadurch erklären zu können, dass nicht nur ein quantitativer, sondern auch ein qualitativer Unterschied in der Wirkung von Butylchloral und Chloralhydrat besteht und zwar dass unser Butylchloralhydrat seine Wirkung zuerst und vornehmlich auf die im Grosshirn und dem verlängerten Marke gelegenen Centren erstreckt, was schon Liebreich behauptete, während Chloralhydrat zugleich auch mehr auf das Rückenmark einwirkt.

Bei Narcose des Grosshirns vermag Butylchloral nicht die vom Rückenmark ausgehenden Krämpfe zu verhüten. So sahen wir in einigen der angeführten Versuche bei abgeschwächtem, bisweilen aufgehobenem Cornealreflex und bei bedeutend verlangsamter, in dem letzten Versuch sogar bei sistirter Respiration die Erregbarkeit des Rückenmarks noch hochgradig gesteigert.

Ferner sahen wir unsere Versuchsthiere eingehen entweder an Krämpfen, oder an Respirationslähmung, ohne dass überhaupt Krämpfe auftraten, je nachdem das Gift oder das Gegengift schneller die Oberhand gewann.

Unterschiede sich das Butylchloral nur quantitativ vom Chloralhydrat, so hätten die Thiere eigentlich alle

an Krämpfen zu Grunde gehen müssen, während wir viele gerade an Respirationslähmung eingingen sahen.

Das negative Resultat dieser Versuche, sowie die dabei gemachte Erfahrung, dass Butylchloral vorzüglich lähmend auf die im verlängerten Marke gelegenen Centren einwirkt, veranlasste mich, das Mittel bei einem Gifte zu versuchen, welches nicht wie die tetanischen Gifte speciell auf das Rückenmark, sondern mehr auf die Medulla oblongata erregend wirkt. Aus der Reihe der sogenannten Hirnkrampfgifte, die ich eben im Sinne hatte, wählte ich das am meisten bekannte und beststudirte Pikrotoxin. Ehe wir zu diesen Versuchen übergehen, sei noch Einiges über die Eigenschaften und Wirkungen dieses Giftes gesagt.

Pikrotoxin, die wirksame Substanz der Kockelskörner (*Anamirta Cocculus*) wird mit Weingeist aus den von fetten Oelen durch heisse Pressung gesonderten Samen extrahirt und aus Wasser umkrystallisirt. Es bildet farblos glänzende Nadeln, ist neutral, geruchlos und sehr bitter. Was die Löslichkeit desselben angeht, so differiren die Angaben darüber sehr bedeutend. Nach Pelletier und Conerbe soll es sich in 150 Theilen kalten und 25 Theilen kochenden, nach Duflos in 162 Theilen kalten und 54 Theilen kochenden Wassers lösen. Nach Schmidt dagegen soll es sogar 400 Theile kalten Wassers zur Lösung bedürfen.

Therapeutisch angewendet wurden früher Kockelskörner gegen Epilepsie und äusserlich gegen Kopfläuse und Kopfgrind, während das reine Präparat gar nicht angewandt wurde. Seit Decennien überhaupt obsolet, hat man die Kockelskörner neuerdings wieder gegen Nervenleiden empfohlen und gebraucht das reine Pikrotoxin jetzt mit vorzüglichem Erfolg zur Verhütung profuser Schweisssecretion. — Versuche mit Pikrotoxin an Thieren wurden von Falk und Röber gemacht. Husemann, der

über die antidotische Wirkung des Chloralhydrat bei Pikrotoxinvergiftung Versuche anstellen liess, beschreibt die Vergiftungserscheinungen folgendermassen: „Als hauptsächlichste Erscheinungen der Pikrotoxinvergiftung zeigen sich Krampfanfälle von epileptiformer Art, periodischer Stillstand des Zwerchfells und Verlangsamung des Herzschlages. Der Wechsel tonischer und klonischer Krämpfe, welche letztere überdem in seltsamen Dreh- und Schwimmbewegungen bestehen können, geben dem Intoxicationsbilde ein eigenthümliches, nicht zu verkennendes Gepräge.

In Bezug auf das Wirkungsfeld des Pikrotoxins hat Chr. Browne aus der Reihenfolge der Phänomene geschlossen, dass vor dem in der Medulla oblongata gelegenen Krampfcentrum auch in mehr nach vorn gelegenen Partien gewisse Centren durch dies Gift gereizt würden, welche in dem Gebiete der mittleren Hirnarterien liegen und zwar in vorderster Reihe eine Stelle an der unteren Seite des Frontallappen des Grosshirns, deren Irritation Bewegung des Kopfes und der Ohren veranlasst, in zweiter Linie die Umgebung dieser Stelle, deren Reizung die übrigen Bewegungen am Kopf und an den Vorderpfoten veranlasst, in dritter eine entfernte Partie an den letzten Verzweigungen der Arterie, von wo die Bewegungen der Hinterbeine ausgehen, afficirt werden, während nun erst die Corpora quadrigemina (Opisthotonus) das Kleinhirn (Nystagmus) und schliesslich die Medulla oblongata ergriffen werden.

Als Antidote waren bisher Tannin, das jedenfalls ganz unbrauchbar ist, da es Pikrotoxin nicht fällt, Atropin (Tschudi) und Tabaksklystier (Mitchell) empfohlen. Als das beste jedoch hatte sich das Chloralhydrat bewährt. Nach Chr. Browne soll bei Kaninchen Chloralhydrat, selbst nach Eintritt der Krämpfe gegeben, die 5-fache, nach Amagat sogar die 8-fache minimal letale Pikrotoxin-

dose überwinden und selbst bei noch höheren Dosen bedeutend lebensverlängernd wirken.

Die Angaben über die letale Minimaldosis weichen wieder sehr aus einander. Nach Chirone und Testa stellt sich die letale subcutane Dose bei Kaninchen auf 0,02 gr. Ich fand dieselbe bedeutend niedriger. Bei Anwendung einer Pikrotoxinlösung von 1 : 500 Wasser stellte es sich heraus, dass schon eine Gabe von 3 mgr. per Kilo Kaninchen tödtlich wirkte (also 4,5 mgr. für ein mittelschweres Thier). Worauf diese colossale Differenz der gefundenen letalen Dosen beruht, ist nicht mit Bestimmtheit zu erklären. Wahrscheinlich spielt dabei der Concentrationsgrad der verwendeten Lösungen eine grosse Rolle, abgesehen von der jedenfalls verschiedenen Reinheit der Präparate und der dadurch bedingten verschieden starken Wirkung.

Bei meinen Versuchen über die Feststellung der letalen Minimaldosis starb ein Thier, welches 0,005 gr. p. K. Pikrotoxin erhielt, nach 55 Minuten, ein zweites, welches nur 0,003 gr. p. K. erhielt, ging nach 85 Minuten unter typischen Krämpfen ein. Erst ein drittes Thier, das 0,002 gr. p. K. eingespritzt erhielt, blieb am Leben, ohne dass es überhaupt einen wirklichen Krampfanfall bekam.

Versuch I.

Bei dem ersten Versuche nun über die antidotische Wirkung des Butylchloralhydrats gegen Pikrotoxinvergiftung gab ich einem Thier die von mir gefundene minimal letale Dosis Pikrotoxin, also 0,003 gr. p. K. (5,7 mgr). Das 1900 gr. schwere Kaninchen wurde vor dem Versuche tracheotomirt.

Um 1 h. 25 m. zählte ich 50 Pulse und 12 Respirationen in der $\frac{1}{4}$ M. Unmittelbar nach der Pikrotoxin-gabe erhielt das Thier 0,75 gr. p. K. Butylchloral per os (1,425 gr).

1 h. 35 m. 50 Pulse, 11 Respirationen, Reflexe erhalten.

2 h. 52 Pulse, 10 Respirationen, leichtes Zucken der Extremitäten.

2 h. 5 m. Das Thier bekommt noch 0,5 gr. p. K. (0,95 gr) Butylchloralhydrat.

2 h. 20 m. Puls 40, Respirat. 10. Das von dem Brett losgespannte Thier sitzt ruhig da. Die Reflexe sind erhalten.

2 h. 30 m. Krampfhaftige Bewegungen des Kopfes mit Kaubewegungen.

3 h. 0,5 gr. p. K. Butylchloral. Das Thier erholt sich nun vollkommen und ist auch am folgenden Tage ganz munter.

II. Versuch.

In dem folgenden Versuch erhielt ein Kaninchen 0,009 gr. p. K. Pikrotoxin (also die 3-fache letale Minimaldosis) und im Ganzen in einem Zeitraum von 2 Stunden 1,5 gr. p. K. Butyl. 3 Stunden nach Beginn des Experiments, hatte sich das Thier, nachdem es einmal einen kleinen Krampfanfall gehabt hatte, ziemlich erholt — nur noch Kaubewegungen waren von Zeit zu Zeit zu beobachten. Auch am Abend befand sich das Thier noch scheinbar wohl, in der folgenden Nacht jedoch ging es ein, und zwar, wie ich annehmen zu können glaube, an einem erneuten Krampfanfall. Es hatte 0,5 gr. p. K. Butylchloral weniger bekommen, als das vorige Thier, war aber, was wohl nicht ohne Bedeutung für den Exitus letalis ist, 2 Tage vorher schon einmal zu einem Pikrotoxinversuch benutzt worden. Mit Sicherheit wäre es dennoch wohl zu retten gewesen, wenn es unter Beobachtung geblieben wäre und rechtzeitig noch eine Dosis von dem Antidot erhalten hätte.

Versuch III.

Mit dem nächsten Versuchsthier, das bei 2000 gr. Körpergewicht ebenfalls 0,009 gr. p. K. (also 0,018 gr.) Pikrotoxin bekam, erging es mir ähnlich. Schon nach vollständiger Einverleibung des Giftes, die, da 9 Spritzen gegeben werden mussten, mehrere Minuten in Anspruch nahm, zeigte dasselbe gesteigerte Reflexe und bekam alsbald einen Krampfanfall. Um 11 h. 50 m., kurz vor Beginn des Experiments, hatte es 60 Pulse bei 9 Respirationen in $\frac{1}{4}$ m. Es erhielt jetzt 1 gr. p. K. Butylchloral per os.

Um 12 h. zählte ich 20 Respirationen, die Reflexe waren erhalten.

12 h. 10 m. Das Thier liegt ruhig auf der Seite, Cornealreflexe erhalten.

12 h. 15 m. Es treten Kaumuskelzuckungen ein. Die Respiration ist unregelmässig (24 in $\frac{1}{4}$ m.).

12 h. 21 m. Da allgemeine Convulsionen auftreten, erhält das Thier 0,5 gr. Butylchloral der Einfachheit wegen diesmal als Clysm. Darauf liegt das Thier wieder still. Reflexerregbarkeit der Cornea noch erhalten.

12 h. 40 m. Puls (62) und Athmung (15 in $\frac{1}{4}$ m.) regelmässig.

1 h. 15 m. Es stellen sich wieder Kaumuskelzuckungen und dann allgemeine Krämpfe ein. Deshalb wird um

1 h. 20 m. wieder $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral gegeben.

1 h. 30 m. Hin und wieder sind noch leichte Zuckungen und Kaubewegungen (Zähneknirschen) zu beobachten, sonst scheint das Thier ruhig zu schlafen. Um 1 h. 40 m. bekommt es noch $\frac{1}{2}$ gr. von dem Antidot, worauf ruhiger Schlaf eintritt. Bis um 7 h. ist der Zustand unverändert. Seinem Schicksal dann überlassen, ging das Thier in der folgenden Nacht aus nicht festzustellender Ursache ein.

Die grossen Butylchloralgaben, die dieses Thier bekommen (es waren im Ganzen $3\frac{1}{2}$ gr), machen es jedenfalls zweifelhaft; ob dasselbe an Krämpfen einging oder ob es in der Narcose blieb; wenn auch am Schluss der Beobachtung das Herz sowohl als der Athmungsapparat normal functionirte, so könnte nachträglich doch noch Paralyse dieser Organe eingetreten sein.

Trotz des Misserfolges dieser letzten Versuche liess ich mich von weiteren Versuchen nicht abschrecken und erhielt nun auch in den nächsten beiden ein positives Resultat.

Versuch IV.

Ein 1900 gr. schweres Kaninchen erhielt 0,009 gr. Pikrotoxin und 1 gr. p. K. Butylchloral in der gewohnten Weise. Nach 25 Minuten bekommt das Thier einen Krampfanfall, worauf es noch 1 gr. Butylchloral erhält. Trotzdem tritt nach 10 Minuten wieder krampfhaftes Zucken des Kopfes mit Kaubewegungen ein. Puls und Athmung sind normal. Es wird dem Thier $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral als Clysmä gegeben, aber erst nach einer nochmaligen Gabe von $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral per os liegt dasselbe still. Die Zahl der Respirationen ist jetzt von 10 im Anfang des Versuchs bis auf 7 gesunken, während der Puls eher um etwas vermehrt ist. Da das Thier anhaltend ruhig schläft, so wird es nach im Ganzen 3stündiger Beobachtung in einen recht warmen dunklen Raum gebracht, wo es sich in der Nacht vollkommen erholt, so dass ich es am folgenden Tag ganz munter wiederfand.

Offenbar war hier die Erwärmung des Thieres und vielleicht auch der Schutz vor grellem Licht von grosser Bedeutung für die Erhaltung des Lebens.

Versuch V.

Um Gewissheit darüber zu gewinnen, dass das günstige Resultat des vorigen Versuches nicht ein zufälliges war, wiederholte ich denselben. Es gelang mir

auch jetzt ein 1900 gr. schweres Kaninchen, das mit der dreifach minimal letalen Dosis Pikrotoxin vergiftet war, durch Anwendung von Butylchloralhydrat am Leben zu erhalten.

Zu ausgesprochenen Krämpfen kam es bei diesem Thiere überhaupt nicht, obwohl es im Ganzen noch nicht $2\frac{1}{2}$ gr. von dem Antidot erhielt. Nur kurze Zeit waren die charakteristischen Kaubewegungen und Zuckungen der Gesichtsmuskeln zu bemerken. Die Zahl der Herzcontractionen und Respirationen war während des Versuches vermindert und zeitweilig unregelmässig. Die Athmung sank von 12 bis auf 5 Züge (in $\frac{1}{4}$ m.), ebenso die Pulsfrequenz von 64 bis auf 35. — Nach 4stündiger Beobachtung wurde der Versuch abgebrochen und das Thier wie das vorige in einen warmen Raum gelegt, wo es sich bis zum nächsten Tage gleichfalls erholte.

Ich ging jetzt weiter und vergiftete ein Thier mit der fünffach minimal letalen Pikrotoxindosis. — Bei dieser Dosis gelang es mir wohl noch die Lebensdauer der Versuchsthiere ziemlich beträchtlich zu verlängern, nicht mehr aber sie dauernd zu retten.

Versuch VI.

Ein 1900 gr. schweres Kaninchen erhält um 11 h. 45 m. 0,015 gr. p. K. (14 Spritzen = 0,0285 gr.) Pikrotoxin und unmittelbar darauf 1 gr. p. K. Butylchloral per os.

12 h. Das Thier liegt lang ausgestreckt auf dem Bauch, Reflexe etwas gesteigert. Respiration auffallend beschleunigt, ich zähle 50 Athemzüge in $\frac{1}{4}$ m. Das Herz ist nur schwer zu auscultiren und macht etwa 40 Contractionen in derselben Zeit.

12 h. 5 m. Es treten Krämpfe ein und bekommt das Thier deshalb noch $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral als Clysm.

12h. 10 m. Das Thier liegt still und macht jetzt nur 20 Respirationen bei 65 Herzschlägen.

12 h. 30 m. Es treten wieder Krämpfe, erst des Kopfes, dann des ganzen Körpers, auf, weshalb wieder $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral per os gegeben wird.

12 h. 25 m. Das Thier sucht zu entkommen, streckt die Hinterbeine weit aus, macht starke Kaubewegungen und verdreht den Kopf. 12 h. 40 m. Die Krämpfe dauern an, Respiration frequent, lautes Zähneknirschen.

12 h. 50 m. Das Thier hält den Kopf hoch im Nacken, von Zeit zu Zeit zuckt es zusammen. — Respiration 13 (in $\frac{1}{4}$ m.).

1 h. 55 m. Klystier von $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral, fliesst zum grössten Theil wieder aus und ist deshalb von geringer Wirkung.

2 h. 25 m. Da der letztbeschriebene Zustand des Thieres fort dauert, so wird jetzt $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral per os gegeben — andauernd keine Narcose — die Cornea reagirt fortwährend auf Reiz.

2 h. 35 m. Das Thier sitzt aufgerichtet und knirscht laut mit den Zähnen. Die Athmung ist frequent (17), ebenso der Puls (60 in $\frac{1}{4}$ m.). 3 h. Nochmalige Gabe von $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral per os. Darauf liegt das Thier ruhiger und bewegt nur bisweilen den Kopf.

6 h. 30 m. Der Zustand ist noch unverändert. Eine Stunde später wird das Thier todt gefunden.

Der Versuch zeigt jedenfalls, dass wir auch bei einem hohen Grade der Vergiftung im Stande sind durch Butylchloral das Leben eine geraume Zeit hinauszuhalten. Wir müssen sogar die Möglichkeit dahin gestellt sein lassen, dass ein derartig vergiftetes Thier am Leben erhalten werden kann, vorausgesetzt, dass es unausgesetzt unter Beobachtung bleibt und nöthigenfalls noch rechtzeitig eine Gabe von dem Antidot bekommt. Schon nach geringeren Pikrotoxingaben sehen wir einige der Versuchsthiere eingehen, nur aus dem Grunde, dass sie nicht zur richtigen Zeit das Antidot erhalten hatten.

Der Controlle wegen und um einen Vergleich ziehen zu können, zwischen der Wirkung des Butylchlorals und der des Chloralhydrats, machte ich nun mehrere Versuche mit Chloralhydrat als Antidot gegen Pikrotoxin.

Versuch VII.

Ein 1750 gr. schweres Thier erhält um 12 h. 25 m. die 3fach minimal letale Pikrotoxindosis, also 0,009 p. K. (= 15,7 mgr.) subcutan und darauf 0,5 gr. p. K. Chloralhydrat per os.

Das Thier hat 40 Pulse und macht 33 Athemzüge in $\frac{1}{4}$ m.

12 h. 40 m. Beginn sehr heftiger Krämpfe. Deshalb wird noch $\frac{1}{2}$ gr. p. K. Chloralhydrat per anum applicirt.

12 h. 45 m. Abermals wird $\frac{1}{2}$ gr. p. K. Chloralhydrat in den Mastdarm eingegossen. Trotzdem dauern die Krämpfe an. Die Athmung ist dyspnoisch.

1 h. Die Krämpfe haben nachgelassen. Puls 50, Respiration 20 in $\frac{1}{4}$ m. Die Reflexe sind scheinbar verschwunden.

1 h. 30 m. Die Cornea reagirt wieder schwach, es treten Zuckungen in den Gesichtsmuskeln auf.

1 h. 45 m. Das Thier erhebt den Kopf, macht Kaubewegungen und Schwimmbewegungen mit den Pfoten.

2 h. 10 m. $\frac{1}{2}$ gr. Chloralhydrat wird in den Magen eingegossen.

2 h. 15 m. Leichtes Zucken mit dem Kopf.

2 h. 50 m. Puls wenig kräftig, 70 Schläge in $\frac{1}{4}$ m. — Respiration 17.

4 h. 10 m. Puls 60, Respiration 17. Die Cornea reagirt prompt. Thier liegt still und scheint zu schlafen.

7 h. 30 m. Es wird noch $\frac{1}{2}$ gr. Chloralhydrat gegeben und das Thier dann seinem Schicksal überlassen. Dasselbe lebt am folgenden Tage, ist aber

scheinbar sehr matt und frisst nicht. — Am nächsten Morgen wird es todt gefunden, ohne dass eine Ursache dafür aufzufinden gewesen wäre. Im Ganzen hatte es 3,62 gr. Chloral erhalten.

VIII. Versuch.

Ein anderes Thier von 2000 gr. Körpergewicht bekommt um 12 h. 0,015 gr. p. K. (die 5fache Letaldosis = 0,03 gr.) Pikrotoxin und darauf 1 gr. p. K. Chloralhydrat per os. — Schon gleich nach der Application der Medicamente tritt ein heftiger Krampfanfall ein, weshalb um 12 h. 15 m. noch 1 gr. Chloral in den Mastdarm gegeben wird.

12 h. 30 m. Die Respiration ist sehr beschleunigt — ich zähle 35 Athemzüge in $\frac{1}{4}$ Min. — Die Krämpfe haben nachgelassen, nur am Ohr und im Gesicht sind noch Zuckungen zu bemerken.

1 h. 45 m. Das Thier bekommt $\frac{1}{2}$ gr. Chloralhydrat per os.

1 h. 55 m. Es sind immer noch Zuckungen vorhanden. Um 3 h. 15 m. erhält das Thier noch einmal $\frac{1}{2}$ gr. Chloral, da die Reflexe wieder normal erschienen.

Auch danach hören die Zuckungen nicht auf, die Respiration ist anhaltend beschleunigt und dyspnoisch. Es tritt starker Speichelfluss ein.

Um 4 h. 15 m. erfolgt der Tod des Thieres, ohne dass es noch zu einem grösseren Krampfanfall gekommen wäre.

Anscheinend war derselbe durch Herzschwäche und Lungenödem bedingt, was durch die Section bestätigt wurde.

Zu gleicher Zeit machte ich parallel mit diesem letzten Experiment auch einen Versuch mit Butylchloralhydrat, den ich des Vergleichs halber ebenfalls noch anführe.

Versuch XI.

Ich vergiftete ein Kaninchen mit der fünffachen minimal letalen Dosis Pikrotoxin und gab ihm darauf 1 gr. p. K. Butylchloral.

12 h. 30 m. Die Respiration ist äusserst frequent. Das Thier macht 40 Athemzüge in $\frac{1}{4}$ M.

12 h. 40 m. Das Thier fängt an unruhig zu werden, mit dem Kopf zu wackeln und die Extremitäten krampfhaft auszustrecken; es macht Rückwärtsbewegungen.

12 h. 45 m. heftiger Krampfanfall. Durch die starken Kaubewegungen wird die Zunge verletzt und tritt eine Blutung aus dem Munde ein. So schnell wie möglich wird ein Clysmen von $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral applicirt.

1 h. 5 m. Der Anfall hat nachgelassen, es bestehen nur noch leichte Zuckungen des Kopfes. Dieselben bleiben auch bestehen und werden sogar noch intensiver trotz noch 2maliger Gabe von je $\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral.

Um 3 h. 55 m., wo die letzte Dosis per anum gegeben wurde, ist die Respiration immer noch beschleunigt. Das Thier ist sehr unruhig und zuckt am ganzen Körper.

5 h. 30 m. Das Thier geht ohne besonderen Anfall ein.

Mit Bestimmtheit kann man wohl annehmen, dass der Tod sowohl des Chloraltheries, wie des Butylchloraltheries auf Rechnung der Pikrotoxinwirkung zu setzen ist. Wenn auch in beiden Experimenten sehr grosse Gaben von den Antidotem gegeben wurden, so trat doch keine eigentliche Narcose ein und blieb die Athmungsfrequenz andauernd über der Norm, während wir bei den Thieren, die an Butylchloral zu Grunde gingen, sonst regelmässig ein Sinken der Athmungsfrequenz bis auf 5—4 Züge in der Minute beobachten konnten.

Die beiden letzten Versuche haben viel Aehnlichkeit mit einander. Beide Thiere erhielten die gleichen Dosen von dem Gift sowohl, wie von dem betreffenden Gegengift (von letzterem erhielt jedes 4 gr.) und beide bieten fast dieselben Vergiftungserscheinungen

dar. Jedes Thier bekommt im Beginn des Versuches einen sehr heftigen Krampfanfall, von dem es sich nicht recht wieder erholen kann. Auch der Exitus letalis tritt bei beiden auf ganz ähnliche Weise ein, bei dem I. (Chloral) 4 Stunden 15 Minuten, dem II. (Butylechloral) 5 St. 10 M. nach Beginn des Experimentes. Auch die Athmung verhielt sich bei beiden Thieren während des Versuches gleich, indem sie bis kurz vor dem Exitus eine abnorm hohe Frequenz zeigte.

Was nun die Resultate dieser Versuche im Allgemeinen betrifft, so geht aus denselben Folgendes mit Sicherheit hervor:

- 1) Das Butylechloral wirkt lähmend auf das Respirationcentrum, schon nach kleinen Gaben tritt Verlangsamung der Athmung ein, während nach grossen Dosen der Tod durch Respirationslähmung eintritt.
- 2) Das Herz wird von dem Mittel nicht direct betroffen. Die Zahl der Herzschläge ist gewöhnlich normal, während die Contractionen kräftig bleiben. Auch nach Sistirung der Respiration functionirt der Herzmuskel noch eine Zeit lang weiter und kann das Versuchsthier bei künstlicher Respiration am Leben erhalten werden.
- 3) In Bezug auf das Pikrotoxin finden wir die bekannten Angaben bestätigt. Es bewirkt eigenthümliche Krämpfe, die, was schon Chr. Browne beobachtet und beschrieben hat, in den Muskeln am Kopf beginnen. Es pflegen zuerst Zuckungen am Ohr aufzutreten, dann folgen Bewegungen der Augenlider, des Mundes und der Vorderpfoten, hierauf Krampf der Hinterbeine und schliesslich allgemeine Convulsionen.

Die Respiration wird durch Pikrotoxin beschleunigt, so dass bisweilen die Zahl der Athemzüge die der Herzschläge übersteigt.

Die Herzaction selbst wird durch das Mittel etwas verlangsamt, bei grösseren Dosen wird sie ebenso wie die Respiration unregelmässig.

Während sich nach dem eben Gesagten Butylchloralhydrat und Pikrotoxin in ihrer Einzelwirkung ziemlich diametral gegenüberstehen, gestaltet sich die Gesamtwirkung beider Stoffe zugleich folgendermassen:

- 4) Die Respiration sehen wir gewöhnlich, auch wenn sie durch das Krampfgift beschleunigt war, bedeutend verlangsamt werden. Nur bei ganz grossen Pikrotoxingaben bleibt die Athmung trotz gleichfalls sehr hoher Butylchloralhydratgaben anhaltend beschleunigt.
- 5) Eine deutliche Einwirkung von den beiden Stoffen auf das Herz ist nicht wahrnehmbar, nach vorübergehender Vermehrung der Herzschläge beobachten wir in der Regel normalen Herzschlag.
- 6) Bezüglich der Pikrotoxinkrämpfe finden wir, dass dieselben bei rechtzeitiger Anwendung des Butylchloralhydrates entweder ganz ausbleiben oder doch weniger intensiv auftreten. Ein vorhandener Krampfanfall kann durch das Antidot gehemmt oder abgekürzt werden. In einem Falle gelang es, bei der dreifach minimal letalen Dosis Pikrotoxin einen Krampfanfall zu verhüten.
- 7) Es gelingt bis zu einem gewissen Grade mit Pikrotoxin vergiftete Thiere durch Anwendung von Butylchloralhydrat zu retten und zwar ist das letztere mit Sicherheit im Stande, das Leben mit der dreifach minimal letalen Pikrotoxindosis vergifteter Thiere zu erhalten, während es bei grösseren Gaben von dem Krampfgift nur eine Prolongation des Lebens bewirken zu können scheint.

- 8) Mit Pikrotoxin vergifteten Thieren können wir ohne Schaden Butylchloralhydratgaben darreichen, die sonst unbedingt tödtlich sein würden.
- 9) Vergleichen wir die Wirkungen von Butylchloralhydrat und Chloralhydrat, so müssen wir daran festhalten, dass nicht nur ein quantitativer, sondern auch gerade ein qualitativer Unterschied zwischen beiden Stoffen besteht. Denn während uns das Butylchloralhydrat bei Strychninvergiftung fast vollständig im Stich liess, sehen wir es bei unseren Pikrotoxinversuchen genau dasselbe leisten wie Chloralhydrat.

Diese Thatsache bestätigt meine Annahme am Schluss der vorigen Versuchsreihe, dass beide Stoffe auf theilweise verschiedene Centren des Centralnervensystems einwirken und zwar dass, wie ich schon oben anführte, Butylchloralhydrat namentlich auf im Grosshirn und dem verlängerten Mark gelegene Centren lähmend einwirkt und das Rückenmark nur wenig und erst spät betrifft, während Chloralhydrat dagegen auch besonders eine lähmende Wirkung auf das Rückenmark ausübt.

Einen Unterschied in der Wirkung beider Stoffe finde ich auch in der verschiedenen Beeinflussung des Herzens. Während wir dasselbe bei Butylchloralhydratnarcose auch nach dem Respiationsstillstand noch eine Zeit lang weiter schlagen sahen und das Leben der Versuchsthiere durch künstliche Respiration zu erhalten im Stande waren, konnten wir dasselbe bei Chloralhydratnarcose nicht erreichen. Hier scheint vielmehr das Herz ebenso wie die Athmung plötzlich gelähmt zu werden, und ist künstliche Respiration ohne Nutzen.

So kommen wir endlich zu dem Schluss, dass Butylchloralhydrat gegen Pikrotoxinvergiftung mit Erfolg anzuwenden ist und hier dieselben Dienste leistet wie das Chloralhydrat.

Wir haben uns jetzt noch die Frage vorzulegen, wie es kommt, dass wir weder mit dem Butylchloralhydrat noch mit dem Chloralhydrat im Stande waren, derartig grosse Dosen Pikrotoxin zu überwinden, wie Chr. Browne und Amagat es in ihren Versuchen mit Chloralhydrat angeben.

Offenbar ist hier, abgesehen von der Reinheit und Wirksamkeit des Pikrotoxinpräparates, die verschieden angewandte Lösung des Giftes, sowie die verschiedenartige Application der Antidote von grosser Bedeutung.

Die schwere Löslichkeit des Butylchlorals machte es nöthig, dasselbe per os oder per anum einzuführen, was sich als ein grosser Nachtheil erwies. Denn abgesehen davon, dass die Resorption vom Magen aus vielleicht weniger leicht und schnell erfolgt, als bei subcutaner Verabreichung, beeinträchtigt jedenfalls der jedesmalige Füllungszustand des Magens und Darms die beabsichtigte Wirkung des Mittels in hohem Grade. Auch die Art des Thierfutters ist wohl im Stande, die Wirkung der Arzneistoffe zu modificiren. Es kann wohl keine Frage sein, dass man bei subcutaner Anwendung eines Mittels weit eher im Stande ist, die richtige Dosis desselben zu treffen und die Stärke seiner Wirkung zu bestimmen, als bei der internen Darreichung.

Ich musste durchschnittlich 20—30 cbc. von der Lösung des Antidots auf einmal geben, was auf subcutanem Wege wohl nur sehr schwer oder gar nicht zu erreichen gewesen wäre.

Ob durch diesen Grund allein der verschiedene Ausfall der Versuche zu erklären ist (Chr. Browne und Amagat konnten bei subcutaner Anwendung des Chlorals

die fünffache letale Minimaldosis Pikrotoxin überwinden, Letzterer sogar mit Vermeidung von Krämpfen!) muss ich dahingestellt sein lassen, trotz der Erklärung scheint er mir auffallend zu sein.

Die bei dieser Versuchsreihe gemachte Erfahrung, dass bei der Darreichung von Pikrotoxin mehr als einfach letale Dosen Butylchloral von den Versuchsthieren vertragen werden, legte die Vermuthung nahe, dass Pikrotoxin auch als Antidot gegen Butylchloral-intoxication anwendbar sei, und machte ich daher folgende einschlägige Versuche:

Versuch I.

12 h. 50 m. Ein 2400 gr. schweres Kaninchen erhält 1,5 gr. per Kilo (also 3,6 gr. = der zweifachen minimal letalen Dosis) Butylchloral und darauf 0,002 gr. per Kilo (0,005 gr.) Pikrotoxin als Antidot.

12 h. 60 m. Puls 60. Respiration 9 in $\frac{1}{4}$ m. Cornea reagirt noch.

1 h. 20 m. Puls 58, Athmung 7 in $\frac{1}{4}$ m. Corneal-reflex erhalten.

Injection von 0,001 gr. Pikrotoxin.

1 h. 40 m. Respiration regelmässig, 8 Züge in $\frac{1}{4}$ m. Puls 58.

2 h. 40 m. Das Thier hat sich aufgerichtet, hat 60 Pulse und macht 12 Respirationen.

Scheinbar befindet es sich wohl. Da ich es schon für gerettet hielt, überliess ich es seinem Schicksal, fand es aber wider Erwarten am nächsten Morgen todt vor.

Aus welchem Grunde es noch eingegangen, liess sich nicht mehr eruiren.

Versuch II.

11 h. 45 m. Ein 1650 gr. schweres Kaninchen bekommt 1,5 gr. per Kilo Butylchloral und darauf 0,002 gr. per Kilo Pikrotoxin. Puls 60. Respiration 17. Thier liegt auf der Seite. Reflexerregbarkeit erhalten.

12 h. 5 m. Puls 54. Respiration 10 in $\frac{1}{4}$ m.
Cornea reagirt noch auf Reiz.

12 h. 25 m. Das Thier versucht den Kopf zu erheben.

12 h. 35 m. Leises Zittern des ganzen Körpers.

12 h. 45 m. Das Thier hat sich aufgerichtet und macht Kaubewegungen.

1 h. Schlaf in halbsitzender Stellung.

2 h. Thier scheint munter. — Versuch geschlossen.
— Am folgenden Tag ist an dem Thier nichts Abnormes mehr zu bemerken.

Zur Controlle erhält das Thier am vierten Tage nach dem Experiment nochmals dieselbe Butylchloralgabe, diesmal ohne Antidot. Nach 2 Stunden geht dasselbe durch Respirationslähmung zu Grunde.

Versuch III.

Ein Thier von 2200 gr. Gewicht erhält $3\frac{1}{2}$ gr. Butylchloral per os und 5 mgr. Pikrotoxin. Nach einstündigem Schlaf hat sich dasselbe völlig erholt.

Am dritten Tage nach dem Experiment geht das Thier an der gleichen Butylchloralgabe nach 40 m. ein, ebenfalls an Respirationslähmung.

Versuch IV.

Diesmal erhielt ein Kaninchen von 1850 gr. Gewicht 4 gr. Butylchloral in den Magen eingegossen und dann in grösseren Zwischenräumen dreimal je 1 mgr. Pikrotoxin in die Vene eingespritzt.

Nach 2 Stunden hat das Thier die Butylchloralwirkung überstanden.

Drei Tage später stirbt es an der wiederholten Butylchloralgabe.

Das positive Resultat der 3 letzten Versuche macht es wahrscheinlich, dass das Thier im I. Versuch an Pikrotoxinkrämpfen einging, da es mehr Pikrotoxin erhalten hatte als die anderen.

Ein Versuch, das Pikrotoxin auch gegen Chloralvergiftung zu verwerthen, fiel negativ aus.

Das Thier bekam 1,5 gr. per Kilo Chloral, aber trotz der Darreichung von Pikrotoxin (2 mgr. per Kilo) sank hier die Athmungsfrequenz constant im Verlauf einer Stunde von 14 auf 7 und trat nach weiteren 10 m. der Exitus ein, wie es schien, nicht sowohl durch Lähmung der Respiration als des Herzens. Der Herzschlag war andauernd unregelmässig, galoppirend und schlecht zu zählen. Bei der Section wurde diese Annahme bestätigt gefunden. Beide Ventrikel waren mit Blut gefüllt.

Schliesslich machte ich des Vergleichs halber noch einen Versuch mit Atropin gegen Butylchloralvergiftung und erzielte mit demselben ein positives Resultat. Ein Kaninchen überstand mit Hülfe von 10 mgr. Atropin die zweifache minimal letale Dosis Butylchloral, während es später an derselben Gabe ohne Antidot zu Grunde ging.

Auf weitere Versuche mit Atropin konnte ich nicht eingehen.

Ohne Zweifel geht aus dieser Versuchsreihe hervor, dass unser Pikrotoxin, mit der nöthigen Vorsicht gegeben, ohne Schaden und mit gutem Erfolge gegen die Narkose von Butylchloral anzuwenden ist. Ob es dasselbe leistet wie das bei Chloralhydratnarkose bereits erprobte Atropin, muss dahin gestellt bleiben.

Es erübrigte nach diesen Versuchen noch die Einwirkung von Butylchloral und Chloralhydrat einerseits und Pikrotoxin andererseits auf die Herzkraft resp. den Blutdruck festzustellen. Zu diesem Zwecke stellte ich Blutdrucksversuche mit dem Ludwig'schen Kymographion an.

Die Versuchsthiere (Kaninchen) wurden tracheotomirt, um nöthigenfalls künstliche Athmung einleiten zu können. Das Butylchloral wurde wie früher per os gegeben, während das Pikrotoxin intravenös applicirt wurde.

Dazu wurde die Vena jugularis freigelegt und eine Canule in dieselbe eingebunden.

I. Versuch.

Hier wurde zunächst die Wirkung des Pikrotoxins auf den Blutdruck festgestellt. Das Versuchsthier war ein 1900 gr. schweres Kaninchen. Ich theile in der folgenden Tabelle die Höhe des Blutdrucks in mm Quecksilber, von Minute zu Minute gemessen, mit.

Zeit in M.	Höhe des Blodr. in mm.	
0	90	
1	90	das Thier erhält 0,002 gr. Pikrotoxin sub-
2	100	
5	90	cutan.
6	90	0,002 gr. Pikrotoxin,
7—10	90	
15	100	
20	100	0,002 gr. Pikrotoxin,
21	100	
		es treten Krämpfe auf, die den Versuch
		stören, deshalb wird das Thier curarisirt
		und künstliche Respiration eingeleitet,
23	90	
24	96	
25	—	
26	84	0,002 gr. Pikrotoxin,
27	—	
28	100	0,002 gr. Pikrotoxin,
29	120	
30	125	
31	120	
32	130	
33	125	
34	110	
35	100	
36	96	0,002 gr. Pikrotoxin,

Zeit in M. Höhe des Bldr. in mm

37	100	
38	160	
39	140	
40	140	
41	136	
42	120	0,002 gr. Pikrotoxin,
43	130	
44		bei Nachlass der künstlichen Respiration geht der Blutdruck herunter und tritt alsbald der Exitus letalis des Thieres ein.

Im Ganzen wurden 0,016 gr. Pikrotoxin intravenös gegeben. Wir sehen in dem Versuch durch Anwendung des Pikrotoxins den Blutdruck allerdings nur vorübergehend auf beinahe das Doppelte der Anfangshöhe steigen. Bei Abbruch des Versuchs war der Blutdruck noch um 40 mm höher als im Beginn.

II. Versuch.

Das Thier ist 2600 gr. schwer.

Zeit in M. Höhe d. Bldr.

0	120	es werden 3 gr. Butylchloral per os gegeben.
1	120	
2	140	starke Schwankungen der Curve,
3	90	Herzcontractionen regelmässig,
4	76	
5	72	
6	72	
7	70	
8	74	
9	72	
10	74	
11—12	64	
13	60	
14	56	

Zeit in M. Höhe des Bldr.

15	54	
16	48	
17—18	44	
19—20	40	
21	38	
22—23	40	
24	34	
25	30	Cornealreflex erloschen,
26—27	28	
30	27	
35	30	
40—45	24	
50	22	die Athmung sistirt und wird von jetzt ab künstlich respirirt,
55	20	
56	18	es werden 0,002 gr. Pikrotoxin in die Vene injicirt,
57	21	
58—59	22	
60—65	23	0,002 gr. Pikrotoxin,
65—70	25	
70	25	
75	28	
85	30	
90	26	
95	20	
96	22	0,002 gr. Pikrotoxin,
97	30	
98—100	28	0,002 gr. Pikrotoxin,
102	26	
102 ^{1/2}	33	das Thier athmet wieder selbstständig,
103	46	
103 ^{1/2}	52	
104	60	

Zeit in M. Höhe des Bldr.

105	66	
106	68	
107—108	74	
109	70	es treten Convulsionen auf,
110	88	die Curve macht grosse Excursionen,
115	96	keine Krämpfe mehr,
120	100	Versuch wird abgebrochen.

Im Ganzen wurden 0,014 gr. Pikrotoxin gegeben. Nach Verabfolgung des Butylchlorals in tödtlicher Dosis sehen wir den Blutdruck nach schnell vorübergehendem Steigen constant sinken und zwar von 120 mm im Beginn bis auf 18 mm im Verlauf von 56 Minuten. Bei den nun folgenden Pikrotoxindosen steigt der Blutdruck allmählich wieder, wenn auch mit einigen Schwankungen, bis annähernd zur normalen Höhe. Wir sehen hier wieder, wie nach Sistirung der willkürlichen Athmung das Leben des Thieres durch künstliche Respiration erhalten wird, und wie schliesslich wieder selbstständige Athmung eintritt. Die Krämpfe, die beobachtet wurden, können in Bezug auf den Blutdruck nicht in Betracht kommen, da sie nur einmal vorübergehend auftraten und offenbar, abgesehen von den Schwankungen in der Curve, ohne weiteren Einfluss blieben.

III. Versuch.

Das 2200 gr. schwere Thier bekam 3 gr. Butylchloral per os.

Im Beginn des Versuchs war der Blutdruck 100 mm hoch. Nach vorübergehender Steigung bis auf 110 mm sank derselbe im Verlauf von 40 Minuten bis auf 44. Dann stieg der Blutdruck wieder in 25 Minuten bis auf 65. Jetzt trat Respirationsstillstand ein und musste künstliche Athmung gemacht werden. In den folgenden 25 Minuten sinkt der Blutdruck auf 20 mm und wird daher Pikrotoxin gegeben, und zwar 0,002. Leider

tritt ein Gerinnsel in der Glascanule ein, dessen Beseitigung 15 Minuten in Anspruch nimmt. Als der Apparat wieder functionirt, zeigt der Blutdruck (95 Minuten nach Beginn) eine Höhe von 48 mm und steigt derselbe nach nochmaliger Gabe von 0,002 gr. Pikrotoxin in den nächsten 5 Minuten bis auf 60 mm. Da sich darauf wieder ein Gerinnsel bildete, musste der Versuch abgebrochen werden. Derselbe dauerte im Ganzen eine Stunde und 40 Minuten.

IV. Versuch.

Das Kaninchen ist 2000 gr. schwer und erhält 3 gr Butylchloral. Nach 25 Minuten ist der Blutdruck schon von 110 bis auf 20 mm gesunken und sind sämtliche Reflexe erloschen. Die Respiration stockt und wird künstliche Athmung hergestellt. Im Verlauf von 5 Minuten werden jetzt dreimal je 0,002 gr. Pikrotoxin injicirt. In Folge der Injectionen steigt der Blutdruck wieder constant und hat 30 Minuten nach Beginn des Versuches eine Höhe von 49 mm. — Nochmalige Gabe von 2 mgr. Pikrotoxin. Nach 40 Minuten ist der Blutdruck 60 mm hoch und fängt das Thier bei Unterbrechung der künstlichen Respiration wieder selbstständig an zu athmen. Wegen eintretenden Gerinnsels musste dann der Versuch abgebrochen werden.

V. Versuch.

Ein 2300 gr. schweres Kaninchen erhielt 3 gr Butylchloralhydrat. Der Blutdruck sank in 7 Minuten von 41 auf 16 mm, nach mehrfachen Pikrotoxinjectionen steigt derselbe langsam wieder, erreicht jedoch am Ende des Versuches, der 2 Stunden dauerte, nur eine Höhe von 50 mm trotz der grossen Dosen Pikrotoxin, die schliesslich gegeben wurden.

VI. Versuch.

In der gewohnten Weise erhielt ein Thier 3 gr. Butylchloralhydrat. Der Blutdruck sank in 25 Minuten

von 100 auf 20 mm. Infolge kleiner Pikrotoxingaben stieg derselbe dann in weiteren 25 Minuten bis auf 50 mm und erreichte am Ende des Versuches (2 Stunden nach Beginn) eine Höhe von 64 mm.

VII. Versuch.

Des Vergleiches halber machte ich nun auch einen Versuch mit Chloralhydrat und Pikrotoxin und fiel derselbe recht interessant aus.

Zeit in M. Höhe des Bldr. in mm.

0	90.	Das über 2 kgr. schwere Thier erhält 3 gr. Chloralhydrat per os.
5	100.	Grosse Excursionen in der Curve.
8	94.	Die Entfernung eines Gerinnsels dauert 10 Minuten.
18	70.	
20	60.	
25	60.	
28	50.	Inject. von 2 mgr. Pikrotoxin.
29	68.	Grosse Excursionen.
30	80.	
31	82.	
32	60.	
33—35	64.	Inject. von 0,002 Pikrotoxin.
36—37	74.	
38—39	78.	
40—42	76.	
43—45	74.	Inject. von 2 mgr. Pikrotoxin. Wegen eintretenden Gerinnsels wird der Versuch 10 Minuten lang unterbrochen.
55—57	76.	
58—59	78.	Da das Thier offenbar sehr widerstandsfähig gegen Chloralhydrat ist, so erhält es noch 1 gr. davon per os.
60	70.	
61	60.	

Höhe in M. Zeit des Bldr. in mm

62	56.	
63	26.	
64	20.	Inject. von 2 mgr. Pikrotoxin.
65	32.	
66—67	40.	2 mgr. Pikrotoxin.
68	46.	
69	40.	
70	36.	
71	30.	
72	32.	
73	22.	Inject. von 2 mgr. Pikrotoxin, grosse Schwankungen in der Curve.
74	30.	
75	44.	
76	60.	
77—78	70.	
79	74.	
80	70.	

Weitere Pikrotoxin-Injectionen erweisen sich als unnütz. Der Blutdruck steigt nicht mehr höher. Nach weiteren 5 Minuten sinkt derselbe sogar allmählich bis auf 20 mm. Das Experiment wird daher abgebrochen.

Auffallend muss es in diesem Versuche erscheinen, dass nach der ersten letalen Chloraldosis der Blutdruck nicht tiefer sinkt, was wir nach den früheren Versuchen hätten erwarten können. Jedenfalls liegt das aber, wie ich schon oben andeutete, daran, dass das Thier, wie es öfter beobachtet wird, ausnahmsweise resistent gegen die Chloralwirkung war. — Nach der zweiten Gabe sinkt denn auch der Blutdruck ebenso, wie wir es bei dem Butylchloral beobachteten. Wenn am Schluss des Experiments keine Steigung des Blutdruckes mehr durch Pikrotoxin erfolgte, so kann das wegen der langen Dauer des Experimentes und der colossal grossen Gaben von

Chloralhydrat und Pikrotoxin nicht wunderbar erscheinen. Schliesslich musste die Kraft des Herzmuskels erlahmen.

— Im Allgemeinen können wir auch aus dieser Versuchsreihe schliessen, dass Pikrotoxin mit Erfolg gegen Butylchloralhydrat- und Chloralhydrat-Vergiftung angewandt werden kann.

Das Hauptergebniss aber, welches uns am meisten interessirt, ist, dass der durch Hypnotica gesunkene Blutdruck durch die Anwendung von Pikrotoxin wieder gehoben wird. Wir sehen, wie nach den Butylchloral- resp. Chloralgaben der Blutdruck fast constant sinkt, nach einer Pikrotoxin-Injection dann aber jedesmal sofort wieder steigt. Namentlich der letzte Versuch zeigt dies in sehr schöner Weise.

Wir beobachten ausserdem auch hier wieder, wie die Thiere sich nach Sistirung der Respiration durch Pikrotoxinbehandlung bei künstlicher Athmung in verhältnissmässig kurzer Zeit wieder erholen.

Fassen wir nun nochmals die Resultate aus allen Versuchen zusammen, so können wir folgende Sätze als bewiesen aufstellen:

- 1) Butylchloralhydrat ist gegen Strychninvergiftung unbrauchbar.
- 2) Butylchloralhydrat leistet gegen Pikrotoxinvergiftung dasselbe wie das Chloralhydrat. (Die interne Anwendung der Narcotica vorausgesetzt.) Es gelingt mit beiden die dreifach minimal letale Dosis von dem Gift zu überwinden.
- 3) Pikrotoxin ist als Antidot gegen die Narcose von Butylchloralhydrat und Chloralhydrat mit Erfolg zu verwerthen.
- 4) Trotz vieler Aehnlichkeit sind Butylchloralhydrat und Chloralhydrat in ihrer Wirkungsweise nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ ver-

schieden; während Butylchloralhydrat namentlich auf im Grosshirn und dem verlängerten Marke gelegene Centren lähmend einwirkt und das Rückenmark nur wenig und erst spät betrifft, übt Chloralhydrat auch besonders auf das letztere eine lähmende Wirkung.

Was schliesslich die Frage anlangt, ob die von uns angewandten Stoffe auch in der ärztlichen Praxis bei ähnlichen Fällen anwendbar seien, so kann dieselbe wohl ohne Weiteres bejaht werden. Jedenfalls sind Versuche damit sehr empfehlenswerth.

Das Butylchloralhydrat wird sich ausserdem, abgesehen von den durch unsere Versuche gegebenen Indicationen, wegen seiner specifischen Wirkung auf das verlängerte Mark zur Anwendung bei Reiz- und Krampfhusten, vielleicht auch gegen Keuchhusten empfehlen. Auch als Palliativum bei Neuralgien des Kopfes (namentlich im Gebiete des Trigemini) verdient es angewendet zu werden, ebenso zur Herabsetzung der Empfindlichkeit des Gesichts (des Auges), bei Operationen, wie es auch Liebreich bereits schon angegeben hat.

Zum Schluss habe ich einer Pflicht der Dankbarkeit zu genügen, indem ich meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Liebreich, sowie Herrn Dr. Langgaard, I. Assistenten des pharmakologischen Institutes, meinen besten Dank ausspreche, sowohl für gütige Uebersetzung des Stoffes, als auch für die mannigfachen Anregungen und Unterstützungen, die sie mir bei Abfassung dieser meiner Arbeit haben zu Theil werden lassen.

Thesen.

I.

Sobald bei Placenta praevia und vorliegendem Kopfe profuse Blutungen eintreten, ist auch bei nicht vollständig erweitertem Muttermunde ein Fuss herunterzuholen.

II.

Bei Meningo-Myelocoele ist jede eingreifende Therapie zu verwerfen.

III.

Bei Trigemiusneuralgien ist die Anwendung von Butylchloralhydrat indicirt.

Verfasser Ernst Koch, evangelischer Confession, geboren am 4. Januar 1860 zu Cassel als Sohn des Pulverfabrikanten Georg Koch, besuchte das Gymnasium zu Cassel, welches er Michaelis 1879 mit dem Zeugniß der Reife verliess. Bei der medicinischen Facultät der Universität Marburg inscribirt, bestand er in seinem IV. Studiensemester August 1881 das Tentamen physicum. Im Winter 1881/82 absolvirte er seine halbjährige Dienstpflicht mit der Waffe bei der II. Compagnie des hessischen Jägerbataillons Nr. 11 zu Marburg. Zum Wintersemester 1882/83 bezog er die Universität Berlin. Vom 1. Juli bis 1. October 1883 hatte er die Stelle eines poliklinischen Practicanten an der Königlichen Frauenklinik inne. Am 7. Juli 1884 bestand er das Examen rigorosum in Berlin und wurde am 12. Mai 1886 nach bestandener Staatsprüfung als Arzt approbirt.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen bzw. Kliniken folgender Herren: Lieberkühn, Wagner, Melde, Zinke, Wiegand, Külz, Mannkopff, Roser, Beneke, Böhme, Schottelius, Dr. Frerichs, Gräf, Schröder, v. Bergmann, Virchow, Schweigger, Henoeh, Liebreich, Gusserow, Bardeleben, Lucae, Lewinsky.

Allen diesen Herren, seinen verehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen aufrichtigen Dank aus.
